



AUSLEGESCHRIFT 1 013 284

Sch 19803 IVb/12 o

ANMELDETAG: 22. MÄRZ 1956

BEKANNTMACHUNG

DER ANMELDUNG

UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 8. AUGUST 1957

1

Bekanntlich ist die 17-a-ständige Oxygruppe solcher Steroide, die am Kohlenstoffatom 17 gleichzeitig eine $\text{CH}_3\text{-CO-}$ -Gruppe tragen, nur unter Anwendung verschärfster Reaktionsbedingungen zu verestern. Immerhin gelingt diese Veresterung mit den im allgemeinen gut reaktionsfähigen aliphatischen Carbonsäuren recht glatt, wenn man deren Anhydride bzw. Säurechloride, letztere vorteilhaft als Lösung in der zugehörigen Säure, in Gegenwart stark wirksamer Veresterungskatalysatoren, wie p-Toluolsulfosäure, auf die oben genannten 17-a-Oxysteroide einwirken lässt. Auch diese Methode versagt indessen beim Versuch der Veresterung genannter Steroide mit reaktionsträgeren Säuren, wie der β -Cyclopentyl-propionsäure; denn selbst bei Ausdehnung der Einwirkungszeit von Cyclopentylpropionsäurechlorid in Gegenwart von Cyclopentylpropionsäure als Lösungsmittel auf 8 Tage lässt sich unter Verwendung von bis zu 1,1 Moläquivalenten p-Toluolsulfosäure als Veresterungskatalysator weder bei 20 noch bei 37° eine auch nur angedeutungswise Veresterung z. B. des 17-a-Oxypregn-5-en-3- β -ol-20-on-3-acetats in 17-Stellung erzielen.

Es wurde nun gefunden, daß man die angestrebte Veresterung der 17-a-ständigen Oxygruppe mit reaktionsträgeren Säuren, wie der β -Cyclopentylpropionsäure, auch bei Steroiden, die am 17-ständigen Kohlenstoffatom gleichzeitig eine Acetylgruppe tragen, gleichwohl erzielen kann, wenn man die reaktionsträgere Säure wasserfrei in Gegenwart von Trifluoressigsäureanhydrid bei etwas erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bei 80 bis 90° , auf die genannten Steroide einwirken lässt. Die Einführung des β -Cyclopentylpropionsäureesters in die 17-a-ständige Oxygruppe erfolgt hierbei in überraschend kurzer Zeit und mit ausgezeichneter Ausbeute. Sterische Umlagerungen des Steroids im Bereich des Cyclopentanringes treten nicht in Erscheinung (vgl. Beispiel 2). Sogar gegebenenfalls zusätzlich im Steroidmolekül vorhandene Ketogruppen, die bekanntlich bei Verwendung von p-Toluolsulfosäure als Veresterungsmittel in Esterester übergehen, bleiben bei der erfundsgemäßen Veresterungsmethode unangehten.

Unter „wenig reaktionsfähigen Carbonsäuren“ werden hierbei solche Säuren verstanden, bei denen eine Veresterung der 17-a-ständigen Oxygruppen unter Anwendung ihrer Säurechloride selbst in Gegenwart der bekannten Veresterungskatalysatoren nicht oder nur mit schlechten Ausbeuten möglich ist.

Die neuen Steroide sollen als Mittelittel oder als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher sterisch verwendet werden. Sie zeichnen sich vor den schon länger bekannten Cyclopentylpropionaten anderer Steroide durch eine vergleichsweise überraschend gute Löslichkeit in öligen Lösungsmitteln aus.

5 Verfahren zur Einführung der Reste wenig reaktionsfähiger Carbonsäuren, insbesondere des β -Cyclopentyl-propionsäureesters, in die 17-a-ständige Oxygruppe solcher Steroide, die am Kohlenstoffatom 17 neben der Oxygruppe eine Acetylgruppe tragen

Anmelder:

Schering Aktiengesellschaft,
Berlin N 65, Müllerstr. 170-172

Dr. Karl Heinz Pawlowski, Berlin-Hermsdorf,
und Dr. Martin Schenck, Berlin-Frohnau,
sind als Erfinder genannt worden

2

Natürlich ist die erfundsgemäße Veresterungsmethode auch auf die reaktionsfähigeren aliphatischen Carbonsäuren übertragbar, allerdings ohne hierbei im allgemeinen besondere Vorteile zu bieten.

Beispiel 1

35 5 g 17-a-Oxypregn-5-en-3-ol-20-on-3-acetat werden in eine 80° heiße Mischung aus 10 ccm Cyclopentylpropionsäure und 5 ccm Trifluoressigsäureanhydrid eingetragen. Das homogene Reaktionsgemisch wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gehalten und nach 40 Erkalten in Wasser eingegossen. Das hierbei ausfallende Öl wird in Äther aufgenommen, zur Entfernung der überschüssigen Säure mit verdünnter Natronlauge ausgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und durch Eindampfen im Vakuum vom Äther befreit. Der ölige Rückstand wird mit Pentan zur Kristallisation gebracht und aus Isopropyläther umkristallisiert.

45 Ausbeute 5,53 g = 83,7% der Theorie 17-a-Oxy-pregnolenol-3-acetat-17-cyclopentylpropionat, F.=137 bis 138,5°.

Beispiel 2

1 g 17-a-Oxypregesteron, 4 ccm Capronsäure und 1 ccm Trifluoressigsäureanhydrid werden analog Bei-

spiel 1 umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute 860 mg
 $= 66,5\%$ der Theorie 17 α -Oxyprogesteroncapronat.
 $F_r = 120$ bis 121°.

Es ist identisch mit authentischem Material, das nach bekanntem Verfahren mit Capronsäureanhydrid in Gegenwart von p-Toluolsulfosäure dargestellt wurde. Das beweist, daß trotz der sehr energischen Reaktionsbedingungen keine sterischen Umlagerungen im Bereich des Cyclopantanringes eingetreten sind.

Beispiel 3

1 g 17 α -Oxyprogesteron wird der 80° heißen Mischung aus 4 ccm Cyclopentylpropionsäure und 1 ccm Trifluoressigsäureanhydrid zugesetzt und analog Beispiel 1 umgesetzt und aufgearbeitet. Ausbeute an 17 α -Oxyposteron-17-cyclopentylpropionat 980 mg

5

$= 71\%$ der Theorie. $F_r = 128$ bis 131°; $[\alpha]_D^{25} = +53,6^\circ$ ($c = 1$; in CHCl_3).
 $\lambda_{\text{max}} = 241 \mu\text{m}$; E 17000 (Methanol).

PATENTANSPRECH

Verfahren zur Einführung der Reste wenig reaktionsfähiger Carbonsäuren, insbesondere des β -Cyclopentyl-propionylrestes in die 17- α -ständige Oxygruppe solcher Steroide, die am Kohlenstoffatom 17 neben der Oxygruppe eine Acetylgruppe tragen, dadurch gekennzeichnet, daß man die genannten Säuren wasserfrei in Gegenwart von Trifluoressigsäureanhydrid bei etwas erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bei 80 bis 90°, auf die genannten Steroide einwirken läßt.